

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



| | | | |
|-------|----|-----------------------|--------|
| 19 ES | 21 | NUMERO | 10 A 1 |
| | 22 | FECHA DE PRESENTACION | |
| | | 543774 | |
| | | 31.5.85 | |
| | | 8606254 | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| | | |
| 34 FECHA DE PUBLICIDAD | 35 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 36 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| Int. Cl. C07C | 107/06//C07C 87/50, A61K 3/16 | 526.614/9 de 20.10.83 |
| 37 TITULO DE LA INVENCION | | |
| PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO P-AMINO BENZOICO DE INTERES TERAPEUTICO. | | |
| 38 SOLICITANTE (S) | | |
| S.A. LASA LABORATORIOS | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| Crtra. Laureà Miró, 385 - SANT FELIU DE LLOBREGAT (Barcelona) | | |
| 39 INVENTOR (ES) | | |
| D. JOSE PRATS PALACIN y D. JOSE MARIA VALLES PLANA, ambos de nacionalidad española, los cuales han cedido sus derechos a la Entidad solicitante. | | |
| 40 TITULAR (ES) | | |
| | | |
| 41 REPRESENTANTE | | |
| D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU | | |



1 El Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial, de
26 de Julio de 1929, en su texto refundido publicado el 30
de Abril de 1930, establece los caracteres de patentabili-
dad de las invenciones de tipo industrial que tienen por
5 objeto obtener ventajas sobre lo ya conocido, admitiendo
por consiguiente como patentables, las nuevas máquinas, a-
paratos, instrumentos, procesos de fabricación, etc. La am
plitud de conceptos previstos como patentables, ha llevado
al legislador a aclarar (Artº. 46) que la enumeración con-
10 tenida en dicho cuerpo legal es puramente enunciativa y no
limitativa, haciéndola extensiva incluso a los descubrimien-
tos de tipo científico (Artº. 47).

El Decreto de 26 de Diciembre de 1947, recogiendo
la Orden de 18 de Noviembre de 1935, confirma el criterio
15 legal de que también serán patentables los instrumentos, ob
jetos, o partes de los mismos, que aporten a la función a
que son destinados, un beneficio o efecto nuevo, y en defi-
nitiva que constituyan una mejora sustancial sobre lo ante
riormente conocido.

20 Pues bien, a tenor de lo expuesto, y en base al ar
ticulado que recoge los conceptos expresados, debe conside-
rarse, que la invención a que se refiere la presente memo-
ria, constituye una novedad industrial, con características
y ventajas que la hacen merecedora del privilegio de explo-
25 tación exclusiva que por ella se solicita, premiando así
los méritos de quien aporta a la industria del país una me-
jora efectiva y precisamente comprendida entre las enuncia-
das por la Ley como patentables. (Arts. 46 y 47 en relación
con el 171, en su nueva redacción afectada por la Orden de
30 18 de Noviembre de 1.935).

1 La colitis ulcerosa es una enfermedad que afecta,
parcial o totalmente, a la mucosa del recto, colon e inclu-
so zona terminal del íleon.

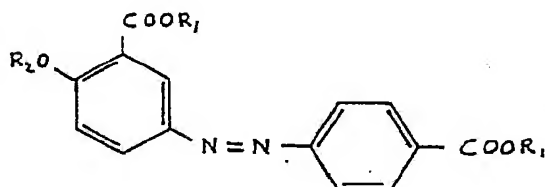
5 Como uno de los fármacos de primera elección se uti-
liza la salicilazosulfapiridina que es un compuesto nitro-
genado obtenido por diazoación de la sulfapiridina y pos-
terior copulación de la sal de diazonio resultante con áci-
do salicílico. Cuando se administra oralmente y debido a
10 su carácter ácido, el fármaco es prácticamente insoluble en
el jugo gástrico y pasa inalterado al intestino delgado de
donde, bien a través del ciclo enterohepático, bien direc-
tamente, llega al colon. En el colon y por acción de la flo-
ra microbiana se escinde en ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico
(ácido 5-aminosalicílico) y sulfapiridina.

15 Aunque en un principio sus propiedades terapéuticas
se atribuyeron a la parte de molécula correspondiente a la
sulfapiridina, se observó que el azoderivado era más efec-
tivo que la sulfapiridina por sí sola y estudios más recien-
tes han demostrado que el efecto terapéutico se debe al áci-
do 5-amino-2-hidroxibenzoico, mientras que los efectos secun-
20 darios observados tras la administración del fármaco y que
consisten en trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos,
pérdida del apetito), pequeña elevación de temperatura y en
algunos casos incluso leucopenias, son debidos a la sulfapi-
ridina.

25 La rápida metabolización del ácido 5-amino-2-hidroxi-
benzoico tras su administración oral y la incidencia de los
ya mencionados efectos secundarios de la sulfapiridina, han
motivado la búsqueda de nuevos profármacos del ácido 5-amino-
30 -2-hidroxibenzoico que puedan proporcionar niveles óptimos

1 del metabolitos activo en su biofase (colon) y en los que
la aparición de efectos secundarios producidos por otros po-
sibles metabolitos se vea reducida e incluso anulada. Bajo
esta perspectiva se justificaría la síntesis y utilización
5 de otros derivados azoicos y sus sales, que den lugar a la
formación de dicho ácido. Esto tiene lugar en el azoderi-
vado formado por copulación de la sal de diazonio del áci-
do p-aminobenzoico con el ácido salicílico, según el proce-
so objeto del invento.

10 Asi pues, la presente Patente de Invención se refie-
re a la preparación de derivados del ácido p-aminobenzoico
y sus sales, con una estructura del tipo:



15 en donde R_1 es un catión inorgánico, preferentemente de só-
dio, potasio, calcio o aluminio, u orgánico tal como el de
20 la lisina, glucamina, metilglucamina o glucosamina y, en
donde R_2 es H ó $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_3$

Mediante este procedimiento se obtienen productos
con propiedades terapéuticas análogas a las de la salicila-
25 zosulfapiridina en los que se habrán eliminado los efectos
secundarios provenientes de la parte de moléculas correspon-
diente a la sulfapiridina.

Para la obtención de dichos compuestos se parte del
ácido salicilazobenzoico, o de sus derivados acetilados, los
30 cuales, al objeto de obtener sus sales se tratan directamen-

1 te en medio acuoso con la cantidad equivalente de base inor-
gánica u orgánica adecuada y se separan por salado o por
mezcla de la solución acuosa de la misma con un disolvente
orgánico soluble en ella o por evaporación a sequedad de su
5 solución acuosa inicial.

Para la mejor comprensión de todo lo expuesto se
dan a continuación un ejemplo ilustrativo para la práctica
del objeto de la presente invención, aunque se entenderá
que la protección ha de extenderse a otros modos operati-
10 vos como son el empleo de diferentes disolventes orgánicos
polares para laprecipitación de las sales descritas, el uso
de distintas bases para la formación de las sales de cada
uno de los ácidos obtenidos y demás modificaciones.

EJEMPLO.-

15 A (0'005 mol) de ácido salicilazobenzoico, se añaden
29,24 gr. de solución de lisina base al 50% (0, 1 mol)
y se adicionan 25 ml de agua destilada, se calienta a ebu-
llición hasta disolución completa y se deja enfriar; de la
solución precipita un producto que se filtra con agua y se-
20 ca en estufa a 60° C., obteniéndose así 18 gr. de la sal de
lisina del ácido salicilazobenzoico en forma de polvo ama-
rillo de punto de fusión 240-242° C con descomposición (blo
que de cobre).

25

30

1 Hecha la descripción a que se refiere la memoria
que antecede, es preciso insistir en que los detalles de
realización de la idea expuesta, pueden variar, es decir,
que pueden sufrir pequeñas alteraciones, basadas siempre
5 en los principios fundamentales de la idea, que son en esen-
cia los que quedan reflejados en los párrafos de la descrip-
ción hecha. En efecto, el Artículo 48 del Estatuto vigente
sobre Propiedad Industrial, establece como no patentables,
en su apartado tercero, "los cambios de forma, dimensiones,
10 proporciones y materias de un objeto ya patentado" fijando
así el criterio del legislador en el sentido de que paten-
tada una idea que pueda dar lugar a una realidad práctica
e industrializable, nadie podrá apoyarse en ella para, a
pretexto de haber introducido ligeras modificaciones, pre-
15 sentarla como nueva y propia.

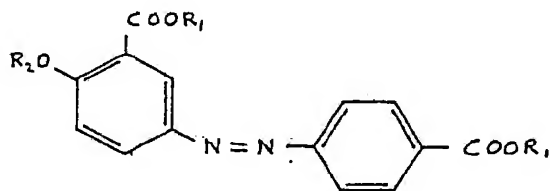
Este principio, en cuanto al alcance de la protec-
ción del objeto patentado se refiere, se halla confirmado
por numerosas Sentencias del Tribunal Supremo, y entre -
ellas, como más terminantes, en las de fechas 16 de octubre
20 de 1954, 23 de enero de 1959, 20 de marzo de 1964 y otras.

Establecido el concepto expresado, en cuanto a la
amplitud que debe darse a la protección solicitada, se re-
dacta a continuación la Nota de Reivindicaciones, de acuer-
do con lo que se establece en el último párrafo del apar-
25 tado tercero del Artículo 100 de la Ley, sintetizando así
las novedades que se desean reivindicar:

NOTA DE REIVINDICACIONES

En resumen, el privilegio de explotación exclusi-
va que se solicita, recaerá sobre las reivindicaciones si-
30 guientes:

1 1a.-"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACI
DO P-AMINO BENZOICO DE INTERES TERAPEUTICO", con una estruc-
tura del tipo:



10 en donde R₁ es un catión inorgánico, preferentemente de so-
dio, potasio, calcio o aluminio, u orgánico tal como es de
la lisina, glucamina, metilglucamina o glucosamina y, en don-
de R₂ es H ó $\text{C}-\text{CH}_3$, caracterizado porque consiste en hacer
reaccionar el ácido salicilazobenzoico, acetilado o no, en
medio acuoso a reflujo, con cantidad equivalente de base i-
15 norgánica u orgánica adecuada, separando la sal formada por
salado o mezcla de solución acuosa concentrada de dicha sal
con un disolvente orgánico miscible.

20 2a.-"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACI
DO P-AMINO BENZOICO DE INTERES TERAPEUTICO", según la reivindi-
cación anterior, caracterizado porque las bases utilizadas
para la formación de las sales inorgánicas de los ácidos de-
rivados del 5-amino-2-hidroxibenzoico son, preferentemente,
hidróxidos de sódio, de potasio, de calcio o de aluminio.

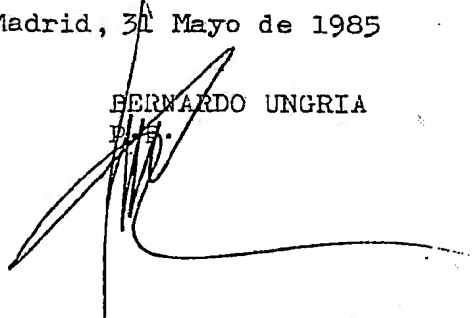
25 3a.-"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACI
DO P-AMINO BENZOICO DE INTERES TERAPEUTICO", según la reivin-
dicación primera, caracterizado porque los aminoácidos y a-
minoazúcares utilizados para la formación de las sales or-
gánicas de los ácidos derivados del 5-amino-2-hidroxibenzoí-
co son preferentemente, lisina, glucamina, metilglucamina y
30 glucosamina.

1 4ª.- Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO P-AMINO
5 BENZOICO DE INTERES TERAPEUTICO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de ocho páginas me-
canografiadas.

Madrid, 31 Mayo de 1985

BERNARDO UNGRIA



10

15

20

25

30